

**Die Tuberkulinprüfung unter Rifampicin -
Das Problem der Allergie vom verzögerten
Typ und das Problem der immunsuppressiven
Wirkung von Rifampicin**

Dieter Grünewald

1979

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der LVA
Oberbayern

Ärztlicher Direktor: Prof.Dr.med.H.Blaha

DIE TUBERKULINPRÜFUNG UNTER RIFAMPICIN - DAS
PROBLEM DER ALLERGIE VOM VERZÖGERTEN TYP UND
DAS PROBLEM DER IMMUNSUPPRESSIVEN WIRKUNG VON
RIFAMPICIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dieter Grünewald

aus

Berg

1976

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter Prof.Dr.med.H.Blaha
Mitberichterstatter Prof.Dr.med.N.Zöllner
Dekan Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung 26.6.79



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
<u>1. Problemstellung</u>	1
<u>2. Schrifttum</u>	2
2.1 Die Rolle der verzögerten Allergie bei der Tuberkulose	2
2.1.1 Mechanismus der verzögerten Allergie	2
2.1.2 Die Beziehungen zwischen verzöger- ter Allergie und Immunität	4
2.2 Die immunsuppressive Wirkung von Rifampicin	9
2.2.1 Allgemeines	9
2.2.2 Wirkung auf Serumantikörper	10
2.2.3 Wirkung auf Lymphozyten und Makrophagen	10
2.2.4 Wirkung auf Tuberkulinhauttests	12
<u>3. Eigene Untersuchungen</u>	13
3.1 Methodik und Testpersonen	13
3.2 Ergebnisse	15
3.2.1 Allgemeine Darstellung	15
3.2.2 Einfluß von Rifampicin auf die Tuberkulinempfindlichkeit	27
3.2.3 Einfluß von Rifampicin auf die Anzahl peripherer Leukozyten	30
<u>4. Diskussion</u>	33
<u>5. Zusammenfassung</u>	37
<u>6. Literaturverzeichnis</u>	39



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Problemstellung

Erst die Fortschritte der jüngstvergangenen Jahre haben ausreichende Kenntnisse von zellulären Immunitätsvorgängen vermittelt und einen Einblick in die Beziehungen zwischen verzögerter Allergie und Immunität gestattet.

Es zeigte sich, daß bei der Tuberkulose vorwiegend zelluläre und nicht humorale Immunmechanismen von Bedeutung sind.

Das seit einigen Jahren gebräuchliche Antibiotikum Rifampicin erwies sich als geeignetes Heilmittel in der Therapie der Tuberkulose. In der letzten Zeit wurde jedoch in vielen Veröffentlichungen ein immunsuppressiver Effekt von Rifampicin beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß von Rifampicin auf die Tuberkulinempfindlichkeit untersucht werden, und es soll geklärt werden, inwiefern daraus eine Wirkung auf zelluläre Immunmechanismen abgeleitet werden kann.

2. Schrifttum

2.1 Die Rolle der verzögerten Allergie bei der Tuberkulose

2.1.1 Mechanismus der verzögerten Allergie

Nach M a c k a n e s s (1,2,3) hängt bei zellulären Immunleistungen der eigentliche Abwehrmechanismus von der Fähigkeit des Wirtsorganismus ab, eine Entzündungsreaktion in den Infektionsherden in Gang zu bringen.

Bei der sich extravasal im Gewebe abspielenden Tuberkulose resultiert diese Entzündung aus der verzögerten Allergie, wobei spezifische aus dem Thymus stammende Lymphozyten mit den Antigenen der Tuberkelbakterien in Reaktion treten.

Diese spezifischen T-Lymphozyten werden nach Erstkontakt mit Tuberkelbakterien gebildet, sie tragen an ihrer Oberfläche antikörperähnliche Strukturen, die sie befähigen, spezifisch mit den als Antigene wirkenden Tuberkuloproteinen zu reagieren.

In Form von "Memory Cells" tragen solche Lymphozyten lange die Information über diese Antigene mit sich, und bei erneutem Kontakt können sie schnell proliferieren.

Die spezifischen T-Lymphozyten bringen ihre immunologischen Effekte nicht selbst, sondern über eine Einflußnahme auf das Verhalten von mononukleären Phagozyten zuwege.

Diese Einflußnahme wird bewirkt durch eine Reihe von Mediatorsubstanzen, die die T-Lymphozyten bei Kontakt mit Tuberkelantigenen freisetzen.

Leukotaxine bewirken den Einstrom mononukleärer Phagozyten aus dem Blut in das infizierte Gewebe.

Ein "Migration Inhibitor Factor" hat die Verklebung und damit Anhäufung dieser Phagozyten zur Folge. Die Freisetzung von MIF ist die Ursache der Infiltratbildung auch bei der Tuberkulinreaktion.

Mitogene Substanzen veranlassen die Phagozyten zur schnellen Proliferation; ein Vorgang, der das verfügbare Angebot noch weiter erhöht.

Aktivierende Substanzen befähigen die Phagozyten zur Eliminierung von Tuberkelbakterien. Die Phagozyten zeigen dann einen erhöhten Stoffwechsel und eine größere Menge an hydrolytischen und lysosomalen Enzymen.

Nach M a c k a n e s s (1,2,3) bewirkt also eine von spezifischen T-Lymphozyten ausgelöste "verzögerte" Allergie die Bereitstellung von Phagozyten am Infektionsort; die Aktivierung der Phagozyten führt letztlich zur erhöhten Resistenz des Organismus gegenüber Tuberkelbakterien.

2.1.2 Die Beziehungen zwischen verzögerter Allergie und Immunität

Die Untersuchungen zur Klärung der Beziehungen zwischen Immunität und Allergie erhärteten jedoch die Hypothese, daß es sich dabei um zwei verschiedene Mechanismen handelt.

So konnte schon C h o u c r o u n (4) aus Tuberkelbakterien eine Proteinkomponente isolieren, mit der er eine verzögerte Allergie in Versuchstieren auslöste, ohne daß die Resistenz gegen Tuberkelbakterien gesteigert wurde.

Ebenso stellte R a f f e l (5) aus Mykobakterien Proteine her, mit denen er bei Meerschweinchen starke Tuberkulinempfindlichkeit induzierte, ohne daß es zur Ausbildung einer Immunität kam.

R i c h (6) schrieb 1951, daß die verzögerte Allergie zwar Grundlage einer schnellen und

wirksamen Immunantwort auf die Antigene der Tuberkelbakterien sei; fand aber, daß

- keine Korrelation zwischen dem Grad der Immunität und der Tuberkulinempfindlichkeit bestand,
- Verzögerte Allergie keinen Schutz vor Infektion gewährleistet und
- Immunität auch in Abwesenheit von verzögerter Allergie nachgewiesen werden kann.

1965 entdeckte Y o u m a n s (21) eine hitzestabile unspezifische Komponente der Immunität gegen Tuberkelbakterien, denn hitzegetötete Mykobakterien erhöhten die Resistenz genauso wie Lipopolysaccharide aus E.coli.

Im selben Jahr trat Y o u m a n s (7) den Beweis an, daß die immunisierende Komponente der Tuberkelbakterien eine ribosomale Fraktion ist, deren Immunisierungsfähigkeit mit dem Zusatz von Membrananteilen aus Mykobakterien zunimmt.

Die durch die Impfung mit ribosomalen Fraktionen aus Tuberkelbakterien erzeugte Immunität ist nach Y o u m a n s (24,25) streng spezifisch und gewährte nur einen vorübergehenden Schutz gegen Listerien und keinen gegen Klebsiellen.

1969 zeigte C o p p e l (23), daß die unspezifische Komponente der Immunität gegen Tuberkelbakterien eine Fraktion der Zellmembran des

Erregers ist.

1972 stellte C r o w l e (8) Polysaccharid-extrakte aus abgetöteten Mykobakterien her, die in Versuchstieren eine gesteigerte Immunität ohne Tuberkulinempfindlichkeit hervorrief.

N e i b u r g e r et al.(28) konnten 1973 nachweisen, daß in vitro eine Migrationshemmung von Makrophagen nur eintrat, wenn lebende Lymphzellen infizierter Versuchstiere zugesetzt wurden. Durch ribosomale Fraktionen wurde keine Migrationshemmung ausgelöst. Andererseits zeigten Mäuse, die mit lebenden oder ribosomalen Fraktionen von Zellen geimpft wurden, eine gesteigerte Resistenz gegen Tuberkelbakterien.

Auch L e f f o r d (27) impfte erfolgreich mit Lymphzellen aus dem ductus thoracicus BCG-immunisierter Ratten.

Mit Extrakten aus BCG-Stämmen konnten 1974 R e g g i a r d o und M i d d l e b r o o k (9) Empfindlichkeit auf Hauttests auslösen, wobei sich keine erhöhte Resistenz gegen Tuberkelbakterien entwickelte.

S a l v i n und N e t a (10) stellten ebenso fest, daß Immunität nur mit lebenden Zellen übertragen werden konnte, während zur Induktion von verzögerter Allergie Fraktionen dieser Zellen genügten.

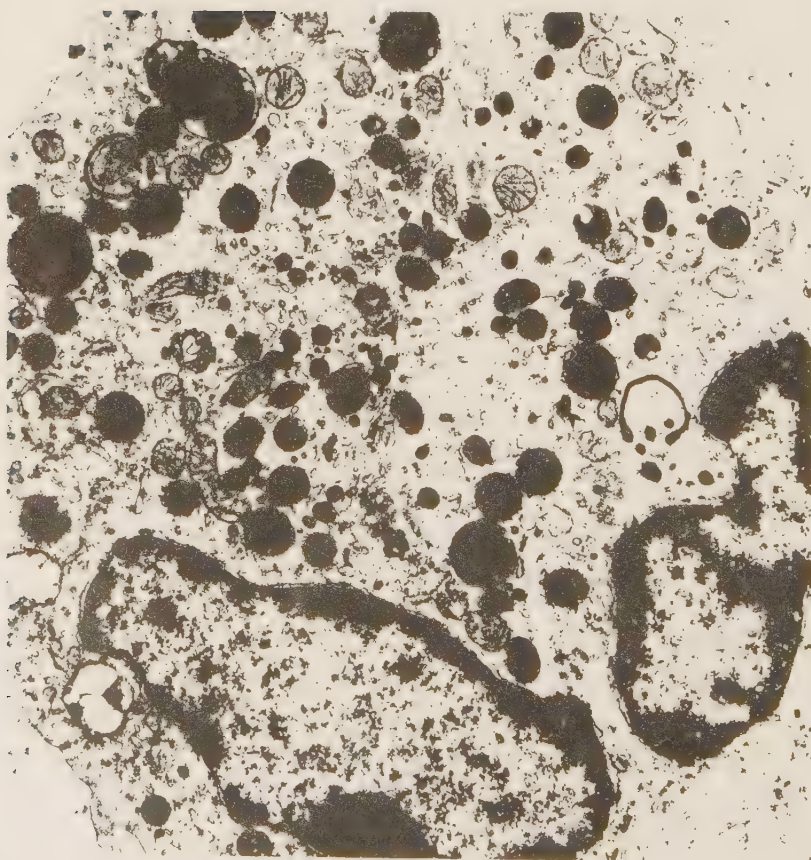
L e f f o r d (11) leitet daraus ab, daß bei zellulären Immunprozessen zwei verschiedene T-Lymphozytenarten beteiligt sind: eine Art, die verzögerte Allergie und eine, die Immunität auslöst.

Y o u m a n s (12) schrieb 1975, daß verzögerte Allergie und Immunität separate Antworten eines T-Lymphozyten auf separate Komponenten von Tuberkelbakterien seien.

Abb. 1 Elektronenmikroskopische Aufnahme eines
aktivierten Phagozyten einer BCG-
infizierten Maus. Zu beachten sind die
vielen Mitochondrien und Lysosomen.

Vergrößerung 1:42000

Mit freundlicher Genehmigung der
Medizinischen Verlagsgesellschaft
Marburg



2.2.2 Wirkung auf Serumantikörper

1970 wies P a u n e s c u (14) im Tierversuch nach, daß Rifampicin die Bildung von Antikörpern gegen Rinderalbumin unterdrücken konnte.

A r i o l i (17) immunisierte Mäuse gegen Schaferythrozyten und stellte eine Suppression der Antikörpertiter unter Rifampicin nur dann fest, wenn er die Schaferythrozyten intraperitoneal und nicht intravenös verabreichte.

2.2.3 Wirkung auf Lymphozyten und Makrophagen

P a u n e s c u (14) kultivierte in vitro Kaninchenlymphzellen und beschrieb eine verminderte Produktion von Antikörpern gegen Antigene unter Rifampicin. Nur zur Pinozytose fähige Zellen wie Makrophagen waren Rifampicinempfindlich.

N i l s s o n (15) entnahm 1971 gesunden, aber tuberkulinpositiven Menschen Lymphzellen, kultivierte sie in vitro und maß ihre Stimulierbarkeit durch Phytohämagglutin und PPD-Tuberkulin. Unter Rifampicin war die Stimulierbarkeit signifikant gehemmt. Dieser Versuch gilt als das in vitro - Korrelat der verzögerten Allergie bei der Tuberkulose.

N i l s s o n begründet das Ergebnis mit einer Hemmung der DNS- und Proteinbiosynthese in den Thymus - Lymphzellen, die

bei der Tuberkulose für immunologische Mechanismen verantwortlich sind.

1972 fand D a j a n i et al.(16) bei hohen Dosen Rifampicin eine Suppression der Lymphozytentransformation von in vitro kultivierten menschlichen Lymphzellen, die mit Phytohämagglutin oder PPD-Tuberkulin stimuliert wurden.

Eine Hemmung der Aktivität von Mäuse-Phagozyten beschrieb 1973 A r i o l i et al. (17) nur bei intraperitonealer Applikation von Antigenen.

D o r i a und A g a r o s s i (18) untersuchten 1973 die Wirkung von Rifampicin auf die Reaktion von in vitro kultivierten Mäusemilzzellen auf Schafererythrozyten. Es ergab sich eine Suppression der Primär- und Sekundärantwort. Ursache soll die Toxizität von RMP auf die Milzzellen sein. Die Suppression trat schon bei therapeutischen Dosen von Rifampicin ein und war reversibel.

Ebenso stellte R u b e n (19) Versuche über die Stimulierbarkeit kultivierter Lymphzellen durch PPD-Tuberkulin an und beschrieb eine Verminderung der Stimulierbarkeit unter RMP bei konstanter Lymphozytenzahl. Er führt diesen Effekt auf die Hemmung bestimmter Lymphozytenfunktionen zurück.

2.2.4 Wirkung auf Tuberkulinhauttests

1967 untersuchte B o n o et.al. (13) die Wirkung von Rifampicin auf die Tuberkulinempfindlichkeit von Tuberkulosekranken und fand eine Steigerung der Hautreaktion. B o n o machte dabei Tuberkulinprüfungen vor, nach 10 und 30 Tagen Therapie mit Rifampicin. Den Anstieg der Tuberkulinempfindlichkeit führt er darauf zurück, daß Tuberkulinallergie Ausdruck des Grades der Empfindlichkeit des Organismus auf die Produkte bakterieller Lyse sei.

Dagegen beschrieb R u b e n (19) eine signifikante Abnahme der Tuberkulinempfindlichkeit von Tuberkulose-Patienten nach 12 bis 16 Wochen Therapie mit Rifampicin.

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Methodik und Testpersonen

Im Zentralkrankenhaus Gauting wurden an 92 Patienten Tuberkulintests nach Mendel-Mantoux durchgeführt. 72 Patienten bekamen Rifampicin; eine Kontrollgruppe von 20 Patienten hatte kein Rifampicin in ihrer Therapiekombination.

Um einen zeitlichen Verlauf der Tuberkulinempfindlichkeit zu erhalten, wurde jeder Patient in vierwöchigen Abständen wiederholt getestet : zu Beginn, nach vier, acht und zwölf Wochen Therapie.

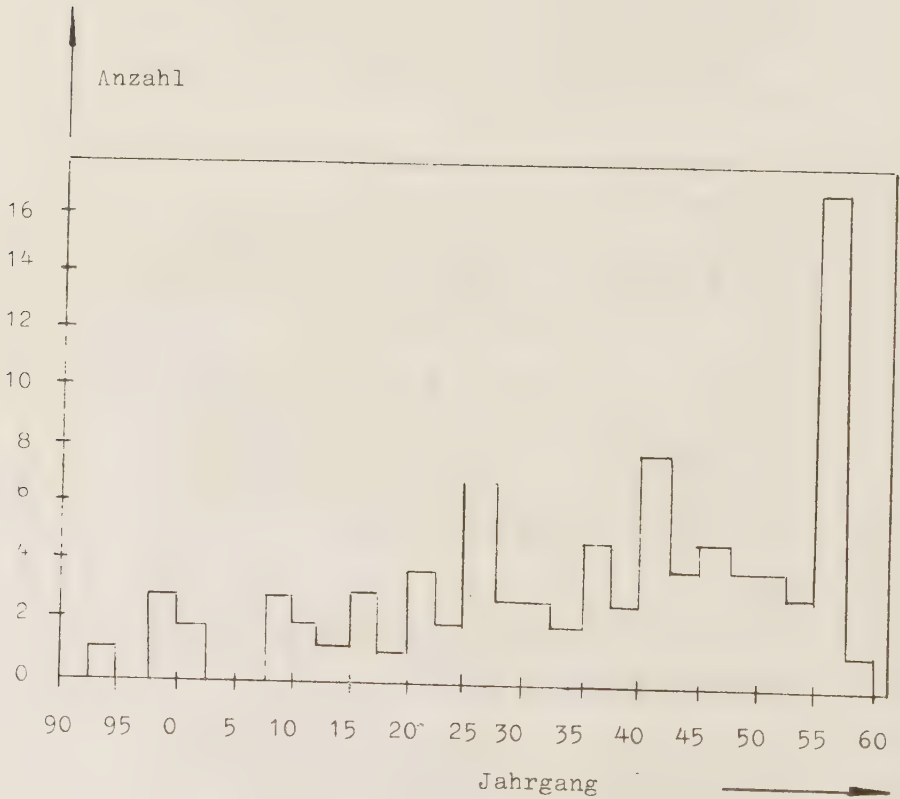
Zum Testen diente das "Tuberkulin Höchst", die verwendete Dosis betrug 10 TE. Die Tuberkulinempfindlichkeit wurde bestimmt, indem nach 72 Stunden der Durchmesser des tastbaren Infiltrats gemessen wurde.

Gleichzeitig wurde die Anzahl der peripheren Leukozyten bestimmt; dazu dienten Standarduntersuchungen der Klinik.

Die Signifikanz bestehender Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe wurde mittels t-Tests berechnet.

Die Testpersonen waren Patienten der Klinik, sie wurden ohne Selektion nach ihrem Eintreffen im Krankenhaus bestimmt.

Abb. 3 : Verteilungsfunktion der Geburtsjahrgänge der Testpersonen



3.2 Ergebnisse

3.2.1 Allgemeine Darstellung

Tabelle 1a und 1b stellen eine Übersicht aller zur Verfügung stehender Daten dar : Patientenname, Jahrgang, Art der Erkrankung, Therapiekombination, Tuberkulinempfindlichkeit und Anzahl peripherer Leukozyten, gemessen im Abstand von je 4 Wochen.

Zunächst wurde ohne Rücksicht auf die Therapiekombination die Tendenz der Tuberkulinempfindlichkeit ermittelt. Tabelle 2 zeigt die gewonnenen Daten.

Tabelle 2 : Tuberkulinempfindlichkeiten und deren Standardabweichungen aller getesteter Patienten

		Therapiedauer/Wochen			
		0	4	8	12
Testfälle	n	92	91	92	55
Mittelwert	$\bar{x}$	17.9	18.0	17.9	15.3
Standardabw.	s	6.8	4.3	3.7	2.8

Innerhalb der ersten 8 Wochen Therapie bleibt die Tuberkulinempfindlichkeit in etwa gleich, um nach 8 bis 12 Wochen deutlich abzufallen. Dieser Abfall ist, wie sich später zeigen wird, auf den Einfluß von Rifampicin zurückzuführen.

Auffallend ist der Umstand, daß die Streuung der Tuberkulinempfindlichkeit im Laufe der Zeit stark abnimmt. Vor Beginn der Therapie ist die Tuberkulinallergie breit gestreut; man findet alle Zustände von totaler Anergie bis zur Hyperergie. Mit dem Heilungsprozess scheint eine Tendenz zu einer mittleren Allergielage, einer "Energie" einherzugehen.

Abb.4 zeigt dieses Ergebnis in graphischer Darstellung

In den Abbildungen 5 bis 8 wurden die statistischen Verteilungsfunktionen der Tuberkulinempfindlichkeiten zu den 4 Testzeitpunkten aufgezeichnet. Da es sich durchwegs um Normalverteilungen handelte, und da die Standardabweichungen in der Rifampicin- und der Kontrollgruppe nahezu identisch waren, konnten später bei Signifikanzberechnungen einfache t - Tests angewendet werden.

Der Anstieg der Tuberkulinempfindlichkeit während der ersten Therapiewochen wurde durch die Gruppe der zunächst anergischen Patienten bewirkt, die eine starke Tendenz zu einer mittleren Allergielage hin zeigten.

Es ergab sich weder eine Korrelation der Tuberkulinempfindlichkeit zur Art der Erkrankung noch zum Schweregrad.

Tabelle 1a : Patienten mit Rifampicin

Tabelle 1a : Patienten mit Rifampicin				Tub.empf./mm												Leukos x 10 ³			
Nr.	Name	*	Erkrankung	INH	SM	RMP	EMB	PTH	0	4	8	12	0	4	8	12			
1	Gänger	55	Lu.Tbc	x	x	x	x		21	-	15	16	6.2	8.3	8.2	7.8			
2	Lukacic	21	Lu.Tbc	x		x	x		24	17	16	-	9.0	9.7	5.7	6.1			
3	Sperber	48	Lu.Tbc	x	x	x			20	17	16	-	6.8	6.5	5.9	-			
4	Sieber	52	Lu.Tbc	x	x	x	x		16	17	16	14	21	5.8	6.5	6.2			
5	Beko	36	Kno.Tbc	x	x				21	20	33	19	5.4	5.9	5.7	4.5			
6	Parlov	35	Lu.Tbc	x		x	x		22	21	19	18	11	9.5	6.4	5			
7	Morek	26	Silico-Tbc	x		x	x		17	15	15	-	6.6	7.8	7.1	-			
8	Waipel	98	Ly.Kn.-Tbc	x		x	x		15	18	11	10	6.3	6.4	4.8	7.7			
9	Röhrich	09	Lu.Tbc	x		x	x		31	25	19	-	4.9	7.4	6.1	3.9			
10	Schmidt	40	Lu.Tbc	x		x	x		20	11	13	0	9.4	9.8	8.5	7.4			
11	Langenmaier	57	Lu.Tbc			x	x		35	22	17	20	10	6.3	6.7	5.8			
12	Baar	56	Lu.Tbc	x		x	x		17	23	21	19	6.5	5.3	6.7	6.8			
13	Göddert	58	Lu.Tbc	x	x	x			24	20	20	20	5.5	6.3	4.4	4.2			
14	Kreppert	14	Lu.Tbc	x		x	x		19	18	20	20	9.5	12	7.4	7.1			
15	Sapan	53	Lu.Tbc	x		x	x		0	0	11	11	10	8.9	11	8.2			
16	Walonka	94	Lu.Tbc	x		x	x		21	22	26	21	6.4	6	4.2	4.4			
17	Sänftl	26	Lu.Tbc	x	x	x			0	15	16	15	7.8	10	12	11			
18	Slugocki	25	Lu.Tbc	x	x	x			17	20	22	15	7.0	5.1	6.1	5.8			

Fortsetzung Tabelle 1a

Nr.	Name	*	Erkrankung	INH	SM	RMP	EMB	PTH	Tub.empf./mm				Leukos x 10 ³			
									0	4	8	12	0	4	8	12
19	Jaborsky	55	Lu.Tbc	x	x	x			19	14	16	12	9.0	5.7	5.8	5.0
20	Seebacher	56	Lu.Tbc	x		x			22	19	20	17	9.1	6.7	11	7.7
21	Bauer G	22	Lu.Tbc		x	x	x		28	32	29	-	7.6	4.5	4.1	4.6
22	Mauler	17	Lu.Tbc		x	x		x	21	19	16	14	7.6	6.0	5.6	5.7
23	Schnurbusch	37	Lu.Tbc	x		x	x		10	12	18	18	5.2	7.9	7.5	6.7
24	Seibold	57	Kno.Tbc	x	x	x	x		21	21	21	19	6	4.7	4.5	4.4
25	Marcovic	48	Lu.Tbc	x	x	x	x		18	20	21	17	5.8	-	11	6.2
26	Berger	42	Lu.Tbc	x	x	x			22	18	20	-	8	17	-	-
27	Wagner	39	Uro.Tbc		x	x	x	x	20	19	21	14	12	-	8.6	4.9
28	Gschwendtn.	53	Lu.Tbc	x		x	x		16	17	17	10	6.3	4.6	5.4	4.7
29	Kohl	44	Kehlk.Tbc	x	x	x			5	15	15	-	10	5.9	-	-
30	Vidovic	49	Lu.Tbc	x	x	x			20	15	15	14	7.4	8.4	7.2	9
31	Hastreiter	09	Lu.Tbc	x		x	x		18	17	12	-	7.1	6.9	6.9	5
32	Haase	27	Lu.Tbc	x		x	x		18	20	19	15	9.9	-	8.2	8.7
33	Speer	30	Lu.Tbc	x		x	x		24	22	26	-	7.6	9.9	8.4	8.8
34	Basmer	42	Pl.exs.tub.		x	x	x		11	13	15	-	4.1	5	4.6	4.4
35	Maier M	28	Lu.Tbc	x		x	x		20	21	20	14	10	7.6	8.7	8
36	Dziki	56	Lu.Tbc		x	x	x		8	16	17	13	6.4	5.2	6.1	4.7

Fortsetzung Tabelle 1a

Nr	Name	★	Erkrankung	INH	SM	RMP	EMB	PTH	Tub.empf./mm						Leukos x 10 ³					
									0	4	8	12	0	4	8	12	0	4	8	12
37	Mittermaier	42	unspez.	x		x			15	17	18	-	12	13	11	6				
38	Rebhan	56	Lu.Tbc	x	x	x			13	19	18	16	8.1	5.4	6.2	4.7				
39	Führer	32	Lu.Tbc			x	x		14	17	18	10	8	9.2	8.3	8				
40	Sowade	44	Lu.Tbc	x	x	x			16	18	18	-	5.2	4.8	3.4	-				
41	Reindl	41	Lu.Tbc	x		x	x		17	19	17	-	7	6.3	6.6	-				
42	Damm	35	Lu.Tbc	x	x	x			20	16	16	14	4.3	5.7	6.5	-				
43	Eschrich	26	Lu.Tbc	x		x			22	21	22	17	6.2	7.4	5.8	-				
44	Köhler	15	Lu.Tbc			x	x		22	22	14	-	11	11	8	-				
45	Skala	46	Lu.Tbc	x	x	x			0	12	6	8	7.3	-	3.7	3.6				
46	Hansbauer	57	Pl.exs.tub.	x	x	x			19	19	20	-	9.5	8.3	-	5.4				
47	Überacker	44	Lu.Tbc	x		x	x		42	20	17	-	5.8	4.8	4.8	-				
48	Reiter	49	Lu.Tbc	x		x			31	19	18	19	8	9.9	9.1	7.6				
49	Eschinger	41	Lu.Tbc	x		x	x		18	18	14	16	8.3	8.6	8.7	6.8				
50	Kannler	38	Lu.Tbc	x		x	x		22	22	22	18	7.2	8.1	7.4	5				
51	Stangl	56	Lu.Tbc	x		x			0	20	17	15	7	5.1	4.5	5				
52	Zürner	57	Lu.Tbc	x	x	x			10	13	18	18	9.7	9.5	7.7	-				
53	Wenger	55	Lu.Tbc	x	x	x			25	18	14	13	8.1	6.7	6.2	-				
54	Pottner	42	Lu.Tbc	x	x	x			21	14	15	-	6.9	7	7	-				

Fortsetzung Tabelle 1a									Tub. empf./mm				Leukos x 10 ³			
Nr	Name	*	Erkrankung	INH	SM	RMP	EMB	PTH	0	4	8	12	0	4	8	12
55	Zellner	39	Lu. Tbc	x		x	x		16	24	22	13	12	16	12	9.4
56	Schmidt H	56	Lu. Tbc	x	x	x			12	23	18	-	7	6.1	6.1	-
57	Zeilbeck	56	Lu. Tbc	x	x	x			15	11	15	10	5.9	5.2	4.9	5.7
58	Hintersb.	99	Lu. Tbc	x		x	x		20	14	18	15	7.7	6.4	5.8	7
59	Steger	43	Lu. Tbc	x		x	x		21	15	21	14	6.1	6.3	7.9	7
60	Scheiblh.	08	Lu. Tbc	x		x	x		11	6	11	-	4.9	6.2	3.8	-
61	Schestak	02	Lu. Tbc	x		x	x		21	14	11	-	9.4	7.4	8.6	6.8
62	Buchmann	00	Ly. Kn. Tbc	x		x	x		24	19	18	-	8.9	11	9.1	9.6
63	Lu	45	Lu. Tbc	x		x			8	15	11	8	6.2	4.4	5.5	6.2
64	Scheiternig	50	Lu. Tbc	x		x	x		20	16	22	-	6.2	4.6	4.2	5.9
65	Hausmann	20	Lu. Tbc			x		x	20	13	16	-	12	9	9.8	-
66	Ade	29	Mykob. IV	x	x	x			9	15	12	13	10	9.7	8	7.4
67	Adlmüller	43	Lu. Tbc	x	x	x	x		21	23	14	-	11	5.9	7.7	5.8
68	Meyer F	45	Lu. Tbc	x	x	x			24	18	17	12	7.1	6.3	6.6	5.3
69	Siegl	29	Lu. Tbc	x		x	x		15	15	17	13	5.3	-	-	-
70	Kökcü	56	Lu. Tbc	x		x	x		17	16	15	-	5.9	5.8	4.4	-
71	Marcinco	51	Lu. Tbc	x		x	x		22	24	15	12	21	10	6.2	5.6
72	Schilling	46	Lu. Tbc	x	x	x			22	18	14	13	7.8	6.2	8.2	6

Tabelle 1b: Kontrollgruppe ohne Rifampicin

Nr.	Name	*	Erkrankung	INH SM RMP EMB PTH				Tub.empf./mm				Leukos x 10 ³			
								0	4	8	12	0	4	8	12
73	Gajic	27	Lu.Tbc	x	x	x		18	18	19	-	6.4	6.8	6.2	-
74	Attenberger	31	Lu.Tbc	x	x	x	x	16	18	18	21	9.6	8.7	5.9	11
75	Radek	34	Lu.Tbc	x	x	x		13	20	14	-	4.6	6.6	7.8	-
76	Pindur	26	Lu.Tbc	x	x	x		16	25	26	21	9.5	12	9.6	8.8
77	Bänisch	11	Uro.Tbc	x				16	24	22	-	12	7.4	-	-
78	Stadjuhar	24	unspez.	x	x			21	18	17	-	13	7.2	8.2	-
79	Reiter	56	Lu.Tbc	x	x	x		21	21	16	18	8.3	8.7	7.1	-
80	David	35	Lu.Tbc	x	x	x	x	16	18	15	23	9	9.5	11	6.6
81	Adijahan	46	Lu.Tbc	x	x	x		25	24	22	-	5.6	7	6.7	-
82	Heerens	25	Pl.exs.tub.	x			x	18	16	22	-	4.4	8	5.6	-
83	Schrödter	98	Lu.Tbc	x	x	x	x	20	16	21	17	7.6	7	4.7	4.5
84	Hecht	17	Lu.Tbc	x	x			0	9	14	20	9.8	12	15	13
85	Kuhnert	57	Lu.Tbc	x	x			20	14	15	17	5.8	6.6	7	6.6
86	Bauer F	19	Lu.Tbc	x	x			26	25	25	-	11	8.9	7.8	8.9
87	Rizello	52	Lu.Tbc	x	x			21	15	20	-	7.4	6.4	5.1	-
88	Bergmann	40	Lu.Tbc	x	x	x		24	21	25	20	5.9	4.1	4	4.7
89	Wölfl	20	Lu.Tbc	x	x	x		26	18	22	-	5.5	4.1	5.1	3.8
90	Bergkofer	24	Lu.Tbc	x	x	x		23	22	19	-	7.9	6.8	9.5	5.6
91	Müller A	33	Lu.Tbc	x	x	x		19	25	17	-	-	-	-	-
92	Hörl	10	Lu.Tbc	x	x	x		0	15	21	-	6.9	6.9	6.4	5.2

Abb. 4 : Zeitlicher Verlauf der Tuberkulinempfindlichkeiten und deren Streuungen aller getesteter Patienten

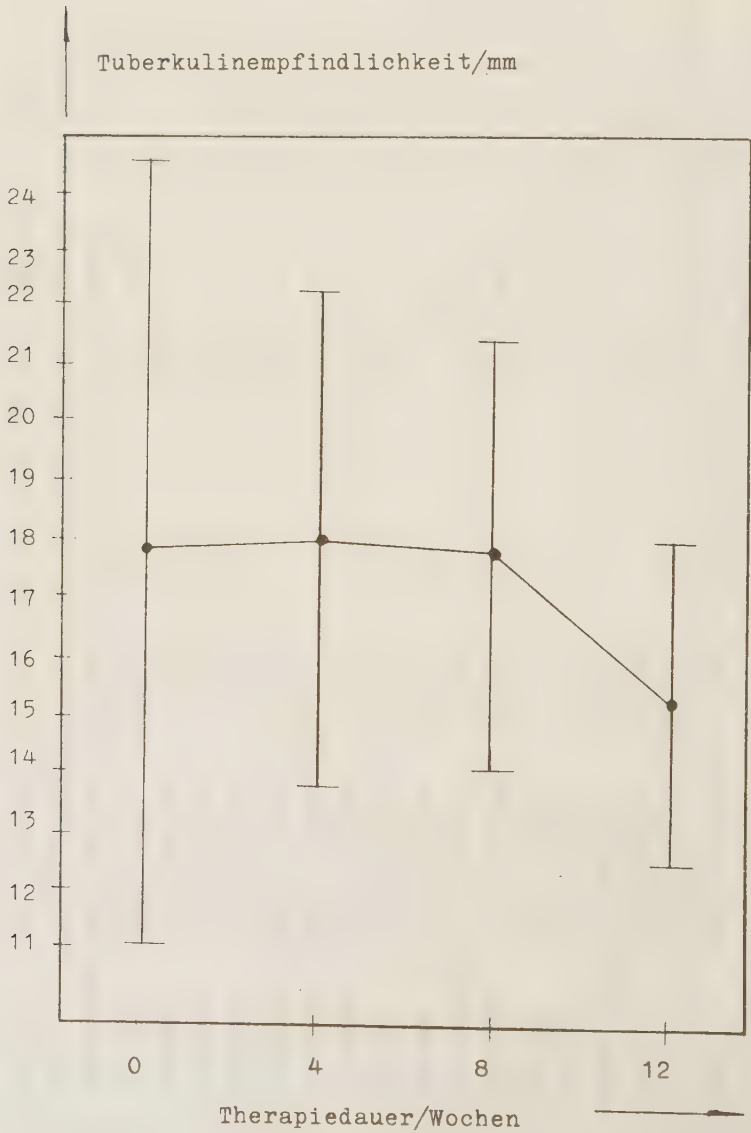


Abb. 5 : Verteilungsfunktion der Tuberkulinempfindlichkeit zu Beginn der Therapie

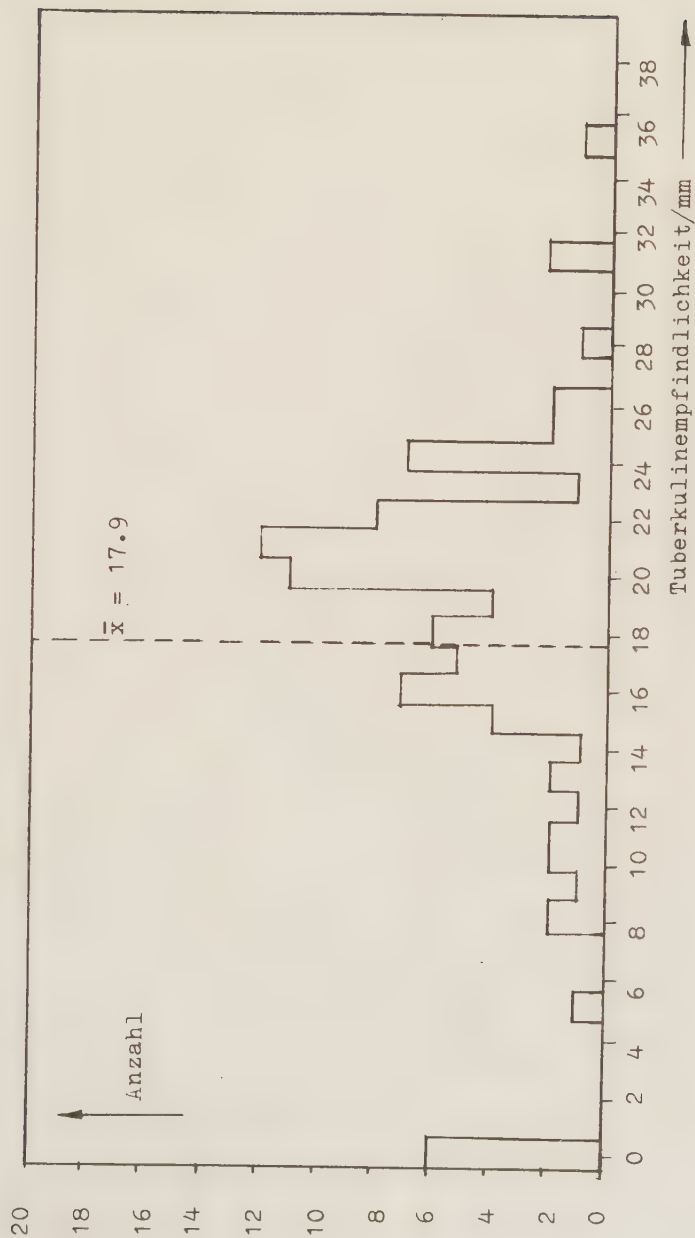


Abb. 6 : Verteilungsfunktion der Tuberkulinempfindlichkeit nach 4 Wochen Therapie

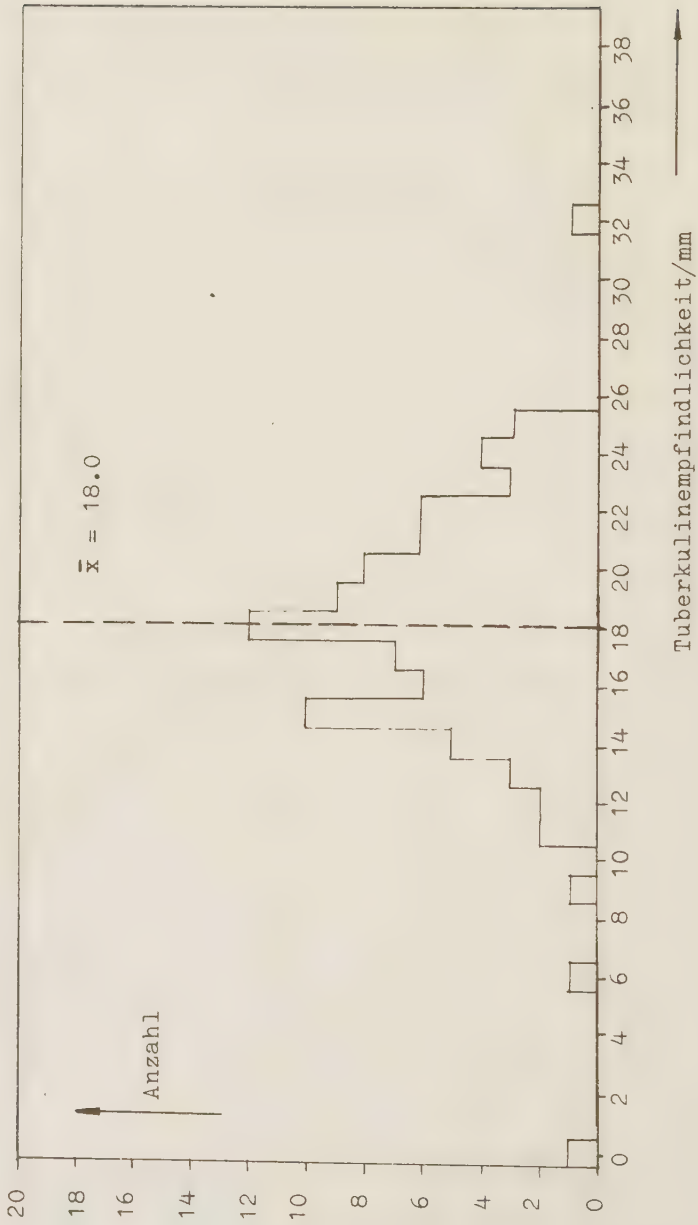


Abb. 7 : Verteilungsfunktion der Tuberkulinempfindlichkeit nach 8 Wochen Therapie

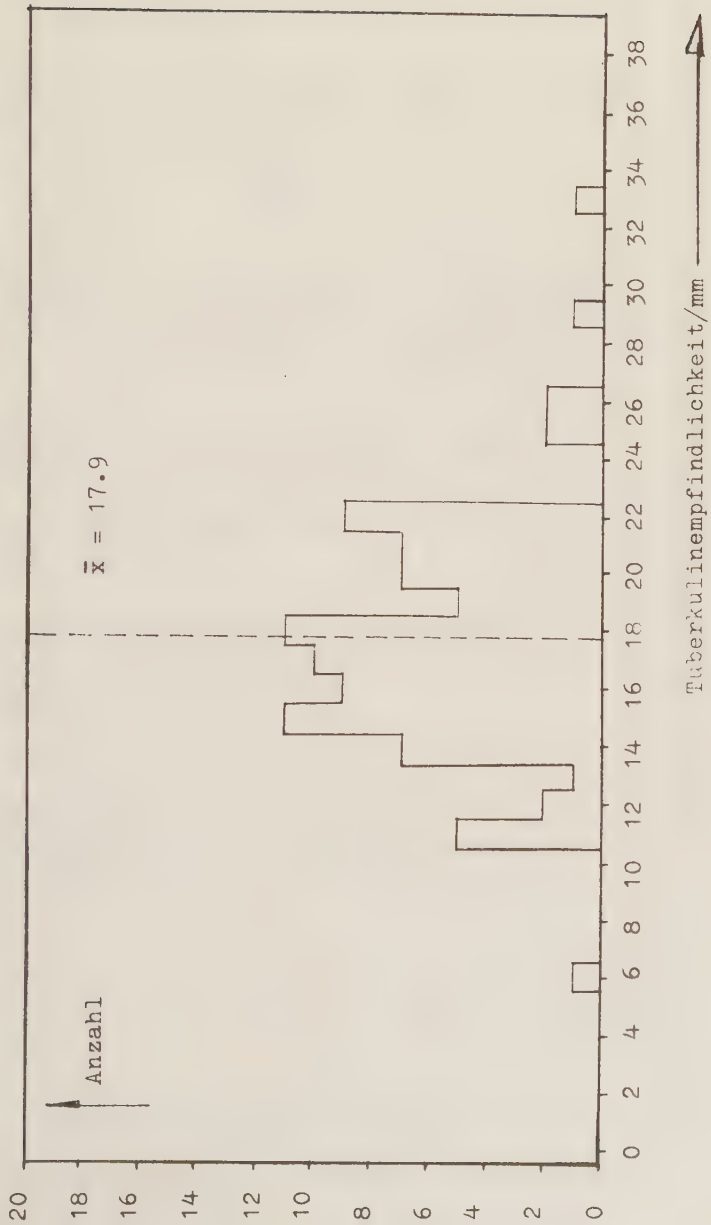
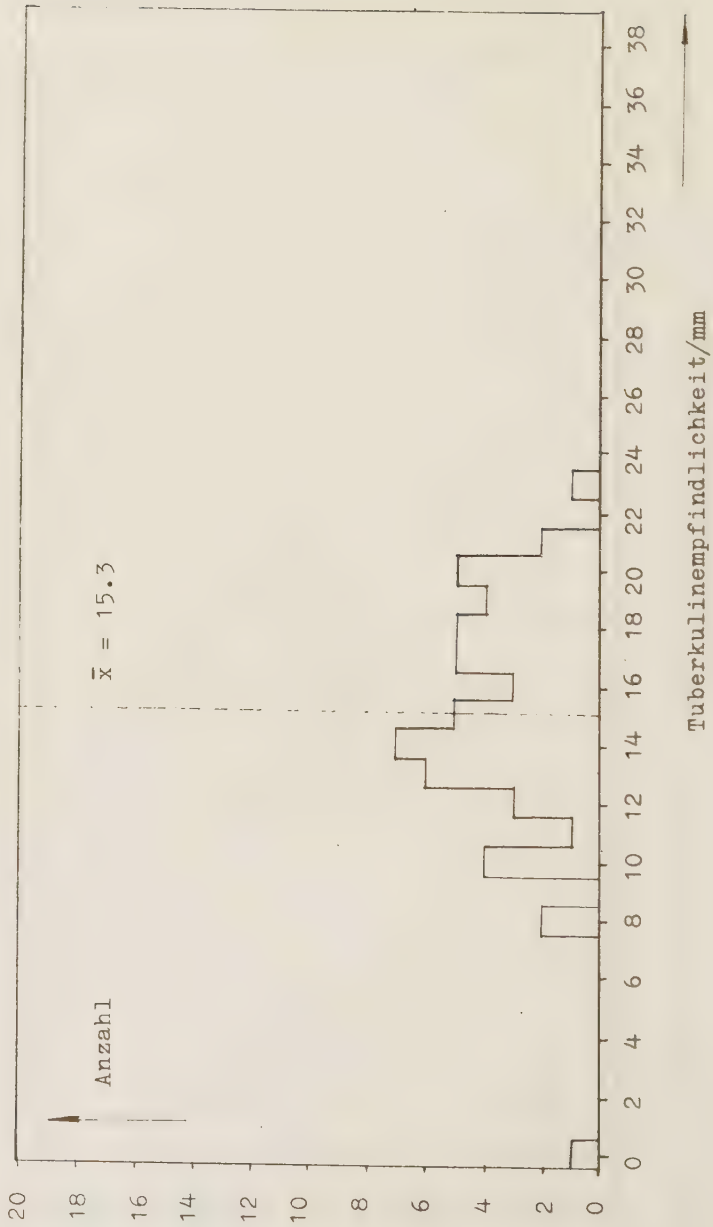


Abb. 8 : Verteilungsfunktion der Tuberkulinempfindlichkeit nach 12 Wochen Therapie



3.2.2 Einfluß von Rifampicin auf die Tuberkulinempfindlichkeit

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Tuberkulinempfindlichkeiten wurden nun in der Rifampicin-behandelten und in der Kontrollgruppe getrennt berechnet.

Es ergab sich ein stetiger, leichter Anstieg der Tuberkulinempfindlichkeit in der Kontrollgruppe, während die der Rifampicin-behandelten Gruppe zunächst leicht, dann stark abfiel.

Tabelle 3 zeigt die ermittelten Daten, Abb. 9 ist die graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Tuberkulinempfindlichkeit beider Gruppen.

Nach 12 Wochen Therapie mit Rifampicin beträgt die Suppression der Tuberkulinempfindlichkeit

25,6 %

vom Vergleichswert; der Unterschied ist signifikant für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 1\%$

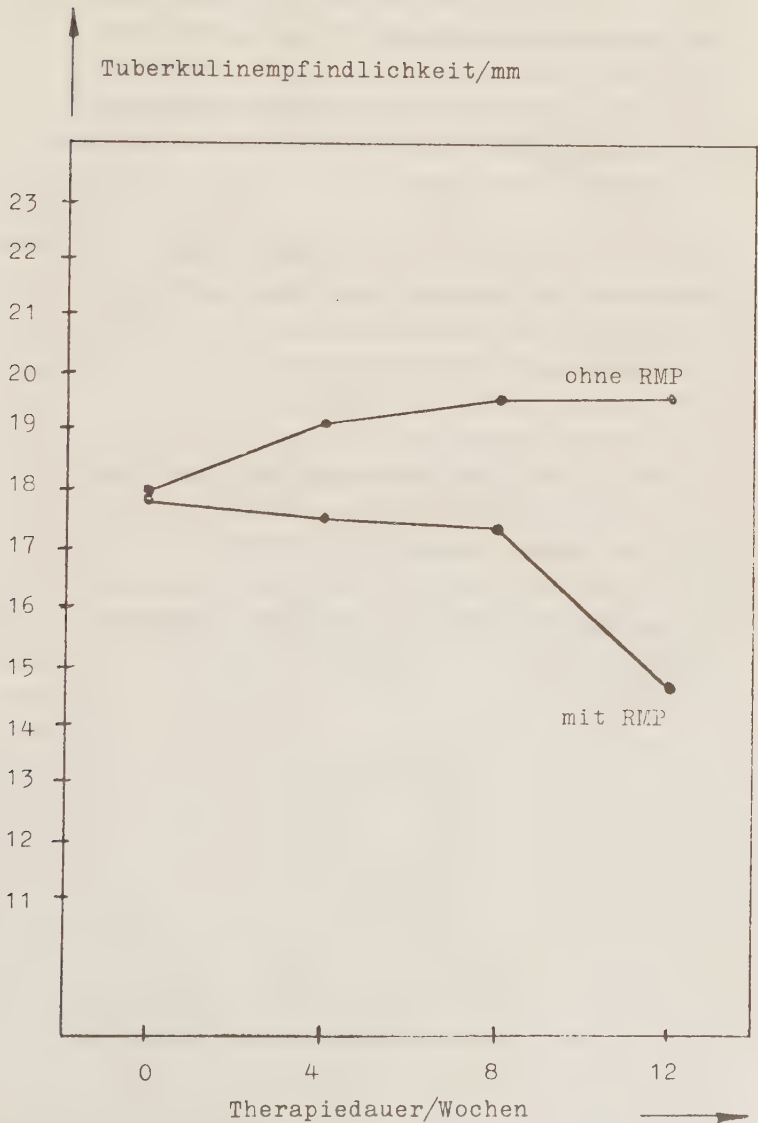
Tabelle 3 : Tuberkulinempfindlichkeiten

Patienten mit Rifampicinbehandlung					
		Therapiedauer/Wochen			
		0	4	8	12
Testfälle	n	72	71	72	47
Mittelwert	$\bar{x}$	17.9	17.7	17.4	14.5
Standardabw.	s	6.8	4.3	3.7	2.9

Kontrollgruppe ohne Rifampicinbehandlung					
		Therapiedauer/Wochen			
		0	4	8	12
Testfälle	n	20	20	20	8
Mittelwert	$\bar{x}$	18	19.1	19.5	19.6
Standartabw.	s	7.1	4.5	3.7	2.1

Berechnung der Signifikanz mit t-Tests				
	Therapiedauer/Wochen			
	0	4	8	12
t	0.06	1.3	2.25	4.75
Signifikanz für p ≤ 1%	-	-	-	+

Abb. 9 : Zeitlicher Verlauf der Tuberkulinempfindlichkeiten



3.2.3 Einfluß von Rifampicin auf die Anzahl peripherer Leukozyten

Um eine Verminderung der Anzahl immunkompetenter Zellen unter Rifampicin auszuschließen oder eine Beeinträchtigung der Proteinbiosynthese dieser Zellen zu ermitteln, wurden die Leukozytenzahlen beider Patientengruppen miteinander verglichen.

Die Ergebnisse wurden in Tabelle 4 und Abbildung 10 dargestellt. Es fand sich keine signifikante Abnahme der Anzahl peripherer Leukozyten unter Rifampicin.

Das Resultat steht im Einklang zu den von R u b e n (19) 1974 erhobenen Befunden und bestätigt die Ergebnisse von N e s s i et al. (20), der einen depressiven Effekt von Rifampicin auf die Zellvermehrung oder auf die Eiweißsynthese in vivo durch Rifampicin ausschloß.

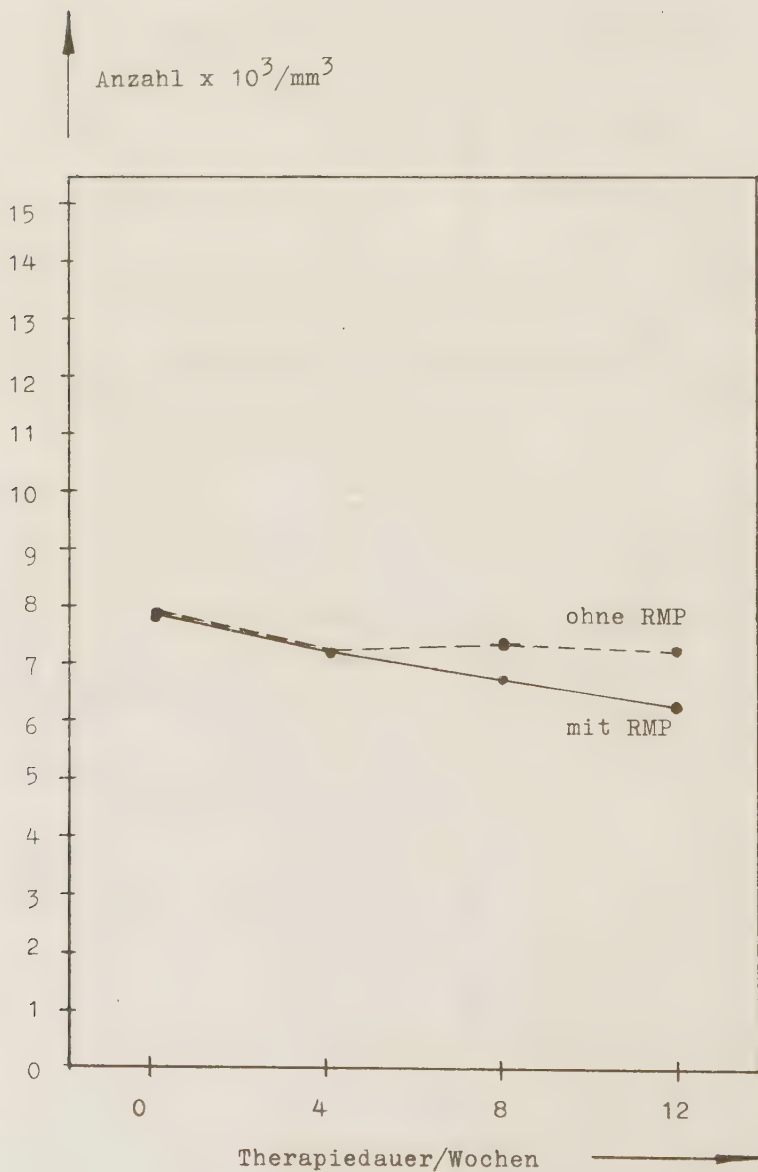
Tabelle 4 : Anzahl peripherer Leukozyten $\times 10^3/\text{mm}^3$

Patienten mit Rifampicinbehandlung					
		Therapiedauer/Wochen			
		0	4	8	12
Testfälle	n	72	66	68	54
Mittelwert	$\bar{x}$	7.9	7.2	6.8	6.3
Standardabw.	s	2.1	2.4	2.2	1.3

Kontrollgruppe ohne Rifampicinbehandlung					
		Therapiedauer/Wochen			
		0	4	8	12
Testfälle	n	19	19	18	11
Mittelwert	$\bar{x}$	7.9	7.2	7.4	7.2
Standardabw.	s	2.5	2.2	2.8	2.9

Berechnung der Signifikanz mit t-Tests					
		Therapiedauer/Wochen			
		0	4	8	12
t		0	0	1.07	1.36
Signifikanz für		-	-	-	-
$p \leq 1\%$					

Abb. 10 : Zeitlicher Verlauf der Anzahl
peripherer Leukozyten



4. Diskussion

Die Untersuchungen der letzten Jahre konnten die Beziehungen zwischen verzögerter Allergie und Immunität darlegen.

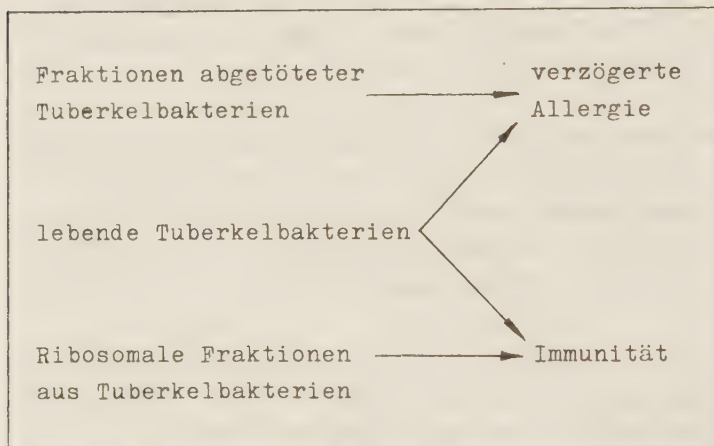
Es steht heute fest, daß eine wirksame Immunität bei der Tuberkulose nur mit lebenden Erregern erzeugt werden kann. Diese Immunität besteht nur solange lebende Mykobakterien im Organismus nachgewiesen werden können.

Y o u m a n s (7,22,24,25,28) konnte mit ribosomalen Fraktionen eine erhöhte Resistenz gegen Tuberkelbakterien erzeugen, ohne daß dabei eine verzögerte Allergie zu beobachten war.

C h o u c r o u n (4) und R a f f e l (5) lösten mit Untereinheiten hitzegetöteter Mykobakterien verzögerte Allergie aus, wobei sich keine Immunität entwickelte.

Es muß daher vermutet werden, daß mit Tuberkulintests nur die Fähigkeit zur Ausbildung einer verzögerten Allergie nachgewiesen werden kann, denn Tuberkulin ist eine Fraktion abgetöteter Mykobakterien. Allerdings stellt die verzögerte Allergie ein nützlicher, nach M a c k a n e s s (1,2,3) sogar notwendiger Faktor der Immunität gegen Tuberkelbakterien dar.

Abb.11 : Faktoren der Induzierung oder
Übertragung von verzögerter Allergie
bzw. Immunität



Die Tuberkulinempfindlichkeit ist also ein Korrelat zur Stärke der verzögerten Allergie und nicht zur Immunitätslage.

Die Experimente über die Wirkung von Rifampicin auf das Immunsystem unterstützen die Hypothese, daß Rifampicin sowohl die Bildung humoraler Antikörper zu hemmen vermag als auch einen suppressiven Effekt auf die Aktivität von Lymphozyten und Makrophagen ausüben kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, daß Rifampicin die Tuberkulinempfind-

lichkeit von Patienten nach 8 bis 12 Wochen Therapie signifikant senkt.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den von R u b e n (19) 1974 erhobenen Daten.

Da keine Verminderung der Anzahl der Leukozyten zu beobachten war, könnte die Suppression der Tuberkulinallergie unter Rifampicin auf die Hemmung bestimmter Lymphozytenfunktionen zurückzuführen sein. Wahrscheinlich hemmt Rifampicin die Bildung der Mediatoren der verzögerten Allergie.

Wenn die verzögerte Allergie ein wesentlicher Bestandteil der Immunität ist, kann dem Tuberkulintest immunologische Bedeutung zukommen. Dies wird unterstützt durch die Vermutung, daß Patienten mit fehlender oder schwacher Tuberkulinreaktion eine schlechtere Prognose haben. So war ein älterer, herz- und niereninsuffizienter Patient mit ausgedehnter Lungentuberkulose ständig tuberkulinnegativ.

Statistisch konnte jedoch weder eine Korrelation der Art noch des Schweregrades der Erkrankung zu der Tuberkulinempfindlichkeit nachgewiesen werden.

Klinisch ergaben sich bei den getesteten

Patienten unter Rifampicinbehandlung keine Hinweise auf Immunsuppression, denn sie tendierten im Verlauf der Therapie zu einem negativen Sputumbefund genauso wie die Kontrollgruppe. Es muß daher festgestellt werden, daß Rifampicin in therapeutischen Dosen zwar die verzögerte Allergie hemmt, ohne jedoch eine Verschlechterung der zellulären Immunität herbeizuführen.

5. Zusammenfassung

Zur Klärung einer suppressiven Wirkung von Rifampicin auf zelluläre Immunmechanismen wurden an 72 Tuberkulosepatienten, die mit Rifampicin behandelt wurden, in vierwöchigen Abständen Tuberkulintests nach Mendel-Mantoux durchgeführt. Eine Kontrollgruppe von 20 Patienten ohne Rifampicin diente zum Vergleich.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Die Tuberkulinempfindlichkeit ist ein Korrelat zur Stärke der verzögerten Allergie. Verzögerte Allergie ist ein wichtiger Faktor der Immunität bei der Tuberkulose.
- 2) Die Streuung der Tuberkulinempfindlichkeit nahm unter der Therapie ständig ab. Mit dem Heilprozeß scheint eine Tendenz zu einer mittleren Allergielage einherzugehen.
- 3) Statistisch fand sich keine Korrelation der Tuberkulinempfindlichkeit zur Art oder zum Schweregrad der Erkrankung. In einzelnen Fällen konnte bei Patienten mit schwacher oder fehlender Tuberkulinreaktion eine schlechtere Prognose erhoben werden.

- 4) Rifampicin bewirkte im Laufe der Therapie eine signifikante Senkung der Tuberkulinempfindlichkeit. Die Suppression betrug nach 12 Wochen Rifampicinbehandlung 25,6 % zum Vergleichswert der Kontrollgruppe.
- 5) Die Anzahl der peripheren Leukozyten wurde durch Rifampicin nicht beeinflusst. Damit wird eine Wirkung des Antibiotikums auf die Zellvermehrung ausgeschlossen. Die Suppression der Tuberkulinempfindlichkeit muß daher mit einer Hemmung bestimmter Lymphozytenfunktionen erklärt werden.
- 6) Es ergaben sich keine klinischen Hinweise auf eine Immunsuppression bei Rifampicin-behandelten Patienten. Dadurch wird die Hypothese bestärkt, daß verzögerte Allergie und Immunität bei der Tuberkulose separate Mechanismen sind.

6. Literaturverzeichnis

1. Mackaness, G.B. 1964
The immunological basis of
acquired cellular resistance
J.Exp.Med. 120,105
2. Mackaness, G.B. 1967
The immunology of antituber-
culous immunity
Am.Rev.Respir.Dis. 97,337
3. Mackaness, G.B. , Collins, F.M. 1970
The relationship of delayed
hypersensitivity to acquired
antituberculous immunity
Cell.Immunol. 1,253
4. Choucroun, N. 1947
Tubercle bacillus antigens
Am.Rev.Tuberc. 56,203
5. Raffel, S. 1950
Chemical factors involved in the
induction of infection allergy
Experientia 6,410
6. Rich, A.R. 1951
The Pathogenesis of Tuberculosis
ed.2, Charles C Thomas,
Springfield

7. Youmans, G.P. , Youmans, A.S. 1965
Immunogenic activity of a ribosomal fraction obtained from *Mycobacterium tuberculosis*
J. Bacteriology 89, 1291
8. Crowle, A.J. 1972
Trypsin-extracted immunizing antigen of the tubercle bacillus: a practical vaccine?
Adv. Tuberc. Res. 18, 31
9. Reggiardo, Z. , Middlebrook, G. 1974
Delayed type hypersensitivity and immunity against aerogenic tuberculosis in guinea pigs
Infect. Immun. 9, 815
10. Salvin, S.B. , Neta, R. 1975
A possible relationship between delayed type hypersensitivity and cell-mediated immunity
Am. Rev. Respir. Dis. 111, 373
11. Lefford, M.J. 1975
Delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis
Am. Rev. Respir. Dis. 111, 243

12. Youmans, G.P. 1975
Relation between delayed hyper-
sensitivity and immunity in
tuberculosis
Am.Rev.Respir.Dis. 111,109
13. Bono, M. , Filippo, A. , Lorenzoni, E. 1967
Variation of the tuberculin
allergy during treatment with
Rifampicin
Arch.Tisiol. 22,477
14. Paunescu, E. 1970
In vivo and in vitro suppression
of humoral and cellular immuno-
logical response by Rifampicin
Nature 228,1188
15. Nilsson, B.S. 1971
Rifampicin: an immunosuppressant?
The Lancet 7720,374
16. Dajani, B.M. , Canady, M.S. , Thompson, J.S. ,
Kasik, J.E. 1972
Rifampicin: an immunosuppressant?
The Lancet 7786,1094
17. Arioli, V. , Bassi, L. , Berardino, L. ,
Silvestri, L.G. 1973
Observations on the influence
of Rifampicin on the immune
system
Scand.J.resp.Dis. 84,20

18. Doria,G. , Agarossi,G. 1973
Inhibition of the immune response
in vitro by Rifampicin and
derivatives
Scand.J.resp.Dis. 84,23
19. Ruben,L. 1974
Tuberkulosebehandlung:
Rifampicin in üblichen
Dosierungen immunsuppressiv
Med.Tribune 18,44
20. Nessi,R. , Pallanza,R. , Fowst,G. 1974
Rifampicin and immunosuppression
Drug Res. 24,832
21. Youmans,G.P. , Youmans,A.S. 1965
Nonspecific factors in re-
sistance of mice to experi-
mental tuberculosis
J.of Bacteriology 90,1675
22. Youmans,A.S. , Youmans,G.P. 1966
Preparation of highly immuno-
genic ribosomal fractions of
Mycobacterium Tuberculosis by
use of Sodium Dodecyl Sulfate
J.of Bacteriology 91,2139
23. Coppel,S. , Youmans,G.P. 1969
Specifity of the anamnestic
response produced by Listeria
monocytogenes or Mycobacterium
tuberculosis to challenge with
Listeria monocytogenes
J.of Bacteriology 97,127

24. Youmans, A.S. , Youmans, G.P. 1969
Factors affecting immunogenic
activity of mycobacterial ribo-
somal and ribonucleic acid
preparations
J. of Bacteriology 99, 42
25. Coppel, S. , Youmans, G.P. 1969
Specificity of acquired resis-
tance produced by immunization
with mycobacterial cells and
mycobacterial fractions
J. of Bacteriology 97, 114
26. Baker, R.E. , Hill, W.E. , Larson, C.L. 1972
Delayed hypersensitivity
reactions provoked by ribosomes
from acid-fast bacilli
Infect. and Immunity 6, 258
27. Lefford, M.J. , McGregor, D.D. ,
Mackaness, G.B. 1973
Immune response to Mycobac-
terium tuberculosis in rats
Infect. and Immunity 8, 182
28. Neiburger, R.G. , Youmans, G.P. ,
Youmans, A.S. 1973
Relationship between tuberculin
hypersensitivity and cellular
immunity to infection in mice
vaccinated with viable attenuated
mycobacterial cells or with myco-
bacterial ribonucleic acid
preparations
Infect. and Immunity 8, 42

Herrn Professor Dr.med. Herbert Blaha danke
ich für die freundliche Überlassung des Themas
und die wertvollen Ratschläge und Hinweise,
die er mir bei der Durchführung der Arbeit
gegeben hat.

Lebenslauf

Ich, Dieter Grünewald, Sohn des Oberst Fritz Grünewald und seiner Frau Anna Katharina, wurde am 8. Juni 1945 in Steinbach/Hessen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Gymnasiums bestand ich 1965 das Abitur in Starnberg.

Anschließend leistete ich einen zweijährigen Wehrdienst bei der Bundeswehr ab.

1967 immatrikulierte ich mich an der Technischen Universität München im Fach Elektrotechnik; 1972 schloß ich dieses Studium als Dipl.-Ing. ab.

Im Herbst 1972 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Die vorliegende Arbeit fertigte ich zwischen dem 1. und 3. klinischen Semester an.

Mein Staatsexamen machte ich im Mai 1979

